



**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE
CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO
MODIFICADA, PARA**

Medicamentos

Denominación común internacional:	Terfenadina y clorhidrato de pseudoefedrina
Nombres:	véase Anexo A
Formas farmacéuticas:	comprimidos (incluyendo comprimido recubierto y comprimido con cubierta pelicular)
Dosis:	terfenadina: 60 mg clorhidrato de pseudoefedrina: 120 mg
Vía de administración:	Vía oral

Fundamento del dictamen

El 10 de febrero de 1997 Francia presentó a la EMEA una remisión de conformidad con el artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo modificada. El fundamento de la remisión se presentó ante la EMEA el 10 de febrero de 1997 y se adjunta a este dictamen. El asunto tratado en la remisión del CPMP era el siguiente:

“emitir un dictamen sobre si existe una relación beneficio/riesgo desfavorable para la terfenadina en relación con su potencial arritmogénico y sus efectos adversos graves sobre el corazón. El dictamen debería tener en cuenta el perfil global de seguridad de la terfenadina en comparación con los fármacos antihistamínicos no sedantes alternativos existentes, comercializados para las mismas indicaciones en la Unión Europea”.

La cuestión fue remitida al CPMP el 19 de febrero de 1997.

La remisión mencionada ha sido objeto de la respuesta que figura más adelante.

El período de tiempo inicial acordado por el CPMP con fecha 19 de febrero de 1997 fue de 90 días, ampliado a un período adicional de 90 días el 14 de mayo de 1997.

Sobre la base de la remisión, los aspectos presentados a los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización fueron:

1. Presentación de información sobre sus productos a base de terfenadina comercializados en el mercado de la UE (indicaciones, dosis recomendadas, duración, cifras de ventas y situación jurídica).
2. Presentación de información sobre el perfil y la incidencia de reacciones adversas a la terfenadina en comparación con otros antihistamínicos no sedantes comercializados en la UE y utilizados para tratar las mismas patologías, haciendo especial referencia a los episodios adversos graves (con respecto a la cardiotoxicidad y otros efectos), resultados y factores de riesgo.

3. Presentación de pruebas de la eficacia de la terfenadina en sus indicaciones, en comparación con otros antihistamínicos no sedantes ya comercializados en la UE (diseño del estudio comparativo, población de pacientes, criterios de valoración de la eficacia).
4. ¿Qué medidas previas se han adoptado a fin de minimizar el riesgo de reacciones adversas sobre el corazón, especialmente en lo que respecta a la información del RCP, y cual ha sido el efecto?
5. ¿Qué nuevas medidas e información se podrían adoptar con el fin de mejorar el control, la aparición y las consecuencias de las reacciones cardíacas graves?

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron alegaciones escritas el 9 de julio de 1997.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización proporcionaron alegaciones verbales el 23 de julio de 1997

Los titulares de las autorizaciones de comercialización presentaron información adicional entre el 15 de agosto de 1997 y el 30 de octubre de 1997.

Dictamen

El CPMP, tras examinar la cuestión de acuerdo con el informe de evaluación que figura adjunto, considera que las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos relacionados en el Anexo A deben ser revocadas.

Las conclusiones científicas y el fundamento de la revocación de las autorizaciones de comercialización se detallan en el Anexo B.

El presente dictamen, junto con sus anexos y apéndices, se transmite a la Comisión Europea, a los Estados miembros y a los titulares de las autorizaciones de comercialización.

Londres, a 19 de noviembre de 1997

En nombre del CPMP

Prof. J.-M. Alexandre, Presidente

ANEXO A
LISTA DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO Y DE LOS TITULARES DE LAS
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado Miembro	Titular de la Autorización de Comercialización	Nombre del Producto	Tamaño del envase (comprimidos)
Austria	Albert Roussel Pharma Altmansdorferstr. 104 1121 Wien	Teldafed-Manteltabletten	10 30
Bélgica	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels	Teldafen	20
Italia	Lepetit Via R. Lepetit 8 20020 Lainate (MI)	Teldane D	20
Luxemburgo	Hoechst Marion Roussel Rue Colonel Bourt, 155 1140 Brussels Belgium	Teldafen	20
Portugal	Hoechst Marion Roussel, Lda Estrada Nacional 249, Km 15 Apartado 39 2726 Mern Martins Codex	Trilufen	20

ANEXO B
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA SOBRE LA BASE DEL
DICTAMEN DEL CPMP, FORMULADAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE
LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS PRESENTADAS POR LA EMEA SOBRE LA BASE DEL DICTAMEN DEL CPMP, FORMULADAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319/CEE DEL CONSEJO

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LAS FORMULACIONES DE COMPRIMIDOS DE TERFENADINA-CLORHIDRATO DE PSEUDOEFEEDRINA (indicadas como formulaciones de comprimidos de terfenadina-pseudoefedrina)

El 10 de febrero de 1997 Francia solicitó al CPMP, de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo, que emitiera un dictamen sobre si existe una relación beneficio/riesgo desfavorable para la terfenadina en relación con su potencial arritmogénico y sus efectos adversos graves sobre el corazón. El dictamen debería tener en cuenta el perfil general de seguridad de la terfenadina en comparación con otros fármacos antihistamínicos no sedantes (AHNS) existentes, comercializados para las mismas indicaciones en la Unión Europea.

En su reunión celebrada entre el 17 y el 19 de noviembre de 1997, el CPMP consideró la cuestión y llegó a las conclusiones siguientes, sobre la base de la evaluación del grupo de expertos Ad Hoc y de los informes de evaluación distribuidos por el ponente y los ponentes adjuntos.

SEGURIDAD

Datos farmacológicos

La terfenadina es un potente inhibidor de varios canales de potasio cardíacos. El efecto de la terfenadina sobre el QT corregido es dependiente de la dosis tanto en animales como en humanos. El efecto es más notable en pacientes cardíacos. Se ha observado una prolongación estadísticamente significativa del QT corregido después de la administración concomitante de la terfenadina con zumo de pomelo, antifúngicos azólicos y antibióticos macrólidos.

La terfenadina se transforma rápidamente en metabolitos que aparentemente no afectan a la duración del potencial de acción cardíaco. No obstante, la sobredosis o la no observancia de las contraindicaciones pueden aumentar los niveles plasmáticos y en consecuencia provocar cardiotoxicidad.

Desde el punto de vista electrofisiológico, algunos AHNS alternativos podrían ser más favorables, aunque otros, para los que tanto la sustancia original como el metabolito son cardiotóxicos, parecen tener un potencial cardiotóxico similar.

Informes espontáneos de RAM

En la medida en que los informes espontáneos permiten realizar una evaluación, las RAM en relación con la terfenadina son escasas. El número de informes espontáneos de RAM cardíacas graves, incluyendo los casos mortales, son relativamente mayores para la terfenadina que para otros AHNS. El aumento desde 1992 de los informes espontáneos de RAM relacionados con la terfenadina en algunos EM (datos absolutos y relativos a las cifras de ventas) no se ha observado con otros AHNS y al parecer indica un sesgo en los informes.

Un número considerable de casos de RAM cardíacas graves relacionadas con la terfenadina sobre los que se informó espontáneamente fue provocado aparentemente por un uso indebido de dicho fármaco. Se han reconocido varios factores de riesgo que al parecer predisponen a la cardiotoxicidad con terfenadina.

Datos farmacoepidemiológicos

Se consideraron siete estudios en grupos humanos con una población de estudio entre 23.949 y 1.007.467 pacientes (cinco estudios publicados: Herings (1993), Pratt (1994), Hanrahan (1995), Staffa (1995), Brandebourg (resumen 1996) y dos estudios sin publicar: Martínez y Suissa y García Rodríguez).

Analizando el conjunto de los datos epidemiológicos, los resultados indicaron que el riesgo de cardiotoxicidad de todos los antihistamínicos no sedantes era bajo, aunque mayor que en los no usuarios. No existían pruebas de una diferencia de riesgo entre los AHNS evaluados. A pesar de las limitaciones inevitables de los estudios epidemiológicos se consideró que los estudios realizados habían demostrado que se podía identificar el riesgo de cardiotoxicidad. El estudio Pratt indicó que el riesgo de cardiotoxicidad asociado con la terfenadina podía aumentar substancialmente en presencia de factores de riesgo como un tratamiento concomitante con inhibidores del citocromo P450 3A4 (RR 23.6, CI 7.3-75.9). Los estudios epidemiológicos demostraron también un nivel de uso concomitante de dichos inhibidores estudiados con AHNS del 0,5-1 %.

EFICACIA

Las principales indicaciones fueron rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica constante, urticaria crónica, y otras alteraciones cutáneas con picores crónicos. Si se utiliza para las indicaciones aprobadas, la eficacia de los productos que contienen terfenadina se considera similar a la de otros AHNS.

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN RIESGO-BENEFICIO

Las pruebas farmacoepidemiológicas y los informes espontáneos sugieren que, a pesar de las restricciones y la información continuada sobre los riesgos asociados a la terfenadina, ésta se prescribe junto a fármacos contraindicados y se llegan a producir sobredosis por un uso incorrecto. El mal uso de la terfenadina (incluyendo la ingestión con zumo de pomelo, o de 2 a 3 veces la dosis diaria) puede provocar consecuencias graves.

La pseudoefedrina es un agente simpatomimético con efectos directos e indirectos sobre los receptores adrenérgicos. Su uso está contraindicado en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Son bien conocidos los efectos proarrítmicos de la pseudoefedrina, que unidos a los de la terfenadina, tienen el potencial de precipitar arritmias cardíacas graves.

Por lo tanto el producto combinado de terfenadina con pseudoefedrina tiene una relación riesgo-beneficio inaceptable.

FUNDAMENTO DE LAS MODIFICACIONES AL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el Comité estudió la remisión presentada de conformidad con el Artículo 12 de la Directiva 75/319/CEE del Consejo sobre la terfenadina.
- que el Comité afirmó que existía una especial preocupación sobre la seguridad de los medicamentos que contienen terfenadina en relación con su potencial arritmogénico y con sus efectos adversos graves sobre el corazón, para los que se han identificado varios factores de riesgo y que en consecuencia la seguridad de la terfenadina sólo se puede considerar aceptable si se utiliza conforme a instrucciones muy estrictas, ya que la asociación a cualquier factor de riesgo puede provocar consecuencias graves.

- que el Comité acordó que la eficacia de los medicamentos que contienen terfenadina se considera similar a la de otros AHNS.

- que el Comité evaluó la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen terfenadina, y consideró que la relación riesgo/beneficio de terfenadina comprimidos 30 mg es aceptable, y que debe mantenerse la Autorización de Comercialización, a condición de que se enmiende el Resumen de Características del Producto según se especifica en el Anexo I..

la EMEA recomienda el mantenimiento de la autorización de comercialización para las formulaciones de comprimidos de terfenadina- pseudoefedrina, de conformidad con el borrador del RCP que figura como Anexo I.